

(11)特許出願公開番号

特開平11-174056

(43)公開日 平成11年(1999)7月2日

(51) Int.Cl.⁸

識別記号

FI

G O I N 33/543

593

G O I N 33/543

593

27/416

33/573

A

// G 0 1 N 33/573

27/46

353A

審査請求 未請求 請求項の数 3 O.L (全 5 頁)

(21)出願番号 特願平9-346188

(22)出題日 平成9年(1997)12月16日

(71)出願人 000230962

日本光電工業株式会社

東京都新宿区西落合1丁目31番4号

(72)発明者 中村 通宏

東京都新宿区西落合1丁目31番4号 日本
光電工業株式会社内

(72)発明者 湯川 英則

東京都新宿区西落合1丁目31番4号 日本
光電工業株式会社内

(72)発明者 岡田 博行

東京都新宿区西落合1丁目31番4号 日本
光電工業株式会社内

(74)代理人 弁理士 本田 崇

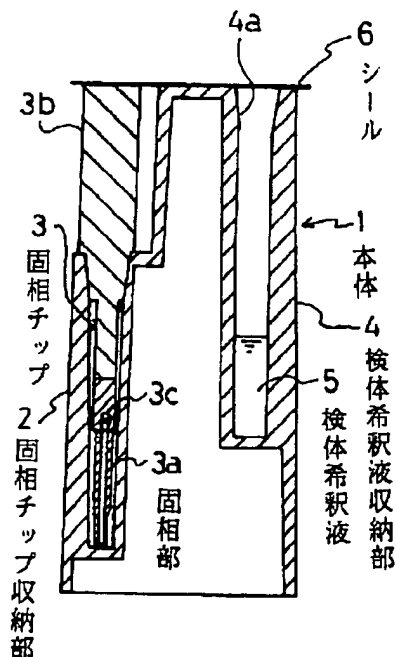
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 試薬カートリッジ

(57) 【要約】

【課題】 固相チップ方式pH変化誘因体測定を容易かつ迅速に行うことができるようにすること。

【解決手段】 検体希釈液５と、この検体希釈液５を密封収納する検体希釈液収納部４と、測定対象に対し抗原抗体反応する抗体が表面に固定化された固相部３aを有する固相チップ３と、この固相チップ３の固相部３aを密封収納する固相チップ収納部２とを具備する。操作者は、検体希釈液収納部４を開口し、その中へ検体を入れて希釈し、固相チップ３を固相チップ収納部２から取り出し、その固相部３aを検体希釈液収納部４の検体希釈液に浸漬し、固相部３aの受容体に測定対象を結合させる。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 検体希釈液と、

この検体希釈液を密封収納する検体希釈液収納部と、
測定対象に対し特異的に結合する受容体が表面に固定化
された固相部を有する固相チップと、
少なくともこの固相チップの固相部を密封収納する固相
チップ収納部とを具備する固相チップ方式pH変化誘因
体測定用の試薬カートリッジ。

【請求項2】 固相チップは固相部に連設された固相チ
ップホルダー部を備え、この固相チップが固相チップ収
納部から取り出されその固相部が、開口された検体希釈
液収納部に収納されるとその開口部に前記固相チップホル
ダー部が嵌合して前記検体希釈液収納部が密閉される
ことを特徴とする請求項1に記載の試薬カートリッジ。

【請求項3】 検体希釈液収納部の開口部はシート部材
で覆われていることを特徴とする請求項2に記載の試薬
カートリッジ。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、主として体外診断
の分野で利用されるものであり、詳しくは、固相チップ
の壁面上に抗原抗体反応によって、pH変化誘因性の測
定対象物質もしくは生物体を捕捉し、捕捉したこれらの
測定対象を、pH電極で検出する方式の対外診断装置に
使用される。本発明の典型的な用途の1つは、胃潰瘍、
十二指腸潰瘍等の疾患の原因として最近注目されている
ヘリコバクターピロリ菌のウレアーゼの検出に利用され
る。

【0002】

【従来の技術】この種の測定に用いられる固相チップ
は、例えば細径管を有し少なくともその内壁上に測定対
象に特異的に結合する受容体があらかじめ固定化されて
いるものである。このような固相チップを用いて微量の
物質を測定する装置については、特開平1-212347号に記
載されている。当該装置において固相チップは、標識酵
素としてウレアーゼを用い、検出器としてpH電極を用
い、特殊な酵素免疫測定のための固相として用いられて
いる。すなわち当該固相チップとウレアーゼ標識抗体と
を組み合わせ、広範囲の測定対象を測定することが目
論まれている。

【0003】さらに、この測定方法をウレアーゼ等のp
H変化誘因性酵素あるいは細胞等のpH変化誘因性の生
物体の測定に限定して簡易化した装置が特許2634374号
に開示されている。この装置では、測定対象そのものが
pH変化誘因性であるので、標識酵素は必要ない。すな
わち固相チップとpH電極とを組み合わせ測定が行われ
る。この場合、測定対象を捕捉した固相チップとpH
電極とを基質（測定対象がウレアーゼであれば尿素）溶
液中でカプリングさせて、固相チップ内部の基質溶液の
分解反応に伴うpH変化を直接測定する。

【0004】さらに本発明者等は当該装置の改良に関し
て特許出願（特願平9-147444）をした。この改良発明に
よれば、固相チップとpH電極とをカプリングさせる代
わりに、pH電極を固相チップの直近上流に設置し、固
相チップ内の基質溶液をpH電極に逆流させることによ
って、カプリングに伴うpH電極の破損や汚染を防止す
ることができる。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】このような従来の装置
を用いた測定において、固相チップおよび検体希釈溶液
はそれぞれ別に保管されているので、測定までの準備が
煩雑であり、迅速な測定を行うことができないという欠
点があった。

【0006】本発明の目的は、このような固相チップ方
式pH変化誘因体測定を容易かつ迅速に行うことができ
るようにすることである。

【0007】

【課題を解決するための手段】請求項1に係る試薬カー
トリッジは、検体希釈液と、この検体希釈液を密封収納
する検体希釈液収納部と、測定対象に対し特異的に結合
する受容体が表面に固定化された固相部を有する固相チ
ップと、少なくともこの固相チップの固相部を密封収納
する固相チップ収納部とを具備する構成となっている。
これを使用する操作者は、検体希釈液収納部を開口し、
その中へ検体を入れて希釈し、固相チップを固相チップ
収納部から取り出し、その固相部を検体希釈液収納部の
検体希釈液に浸漬し、固相部の受容体に測定対象を結合
させる。

【0008】請求項2に係る試薬カートリッジは、請求
項1に係る試薬カートリッジにおいて、固相チップは固
相部に連設された固相チップホルダー部を備え、この固
相チップが固相チップ収納部から取り出されその固相部
が、開口された検体希釈液収納部に収納されるとその開
口部に前記固相チップホルダー部が嵌合して前記検体希
釈液収納部が密閉される構成となっている。これによ
り、検体希釈液収納部は固相チップの固相部が検体希釈
液に浸漬された状態で密閉される。

【0009】請求項3に係る試薬カートリッジは、請求
項2に係る試薬カートリッジにおいて、検体希釈液収納
部の開口部はシート部材で覆われている構成となってい
る。

【0010】

【発明の実施の形態】本発明の実施の形態の試薬カー
トリッジの全体の外観を図2に示し、その縦断面図を図1
に示す。これらの図に示すように試薬カートリッジの本
体1は、固相チップ収納部2と、検体希釈液収納部4が
一体化されて成るものである。固相チップ収納部2は固
相チップ3が収納され、検体希釈液収納部4には検体希
釈液5が収納されている。検体希釈液収納部4の開口部
4aは、シール6により覆われ、検体希釈液収納部4は

密閉されている。シール6は固相チップ3の一端にも接着されている。

【0011】以下各部について詳細な説明を行う。検体希釈液収納部4と固相チップ収納部2とは並行に配置され、樹脂によって一体成型されている。樹脂としては、検体希釈液5の散逸防止のために、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリテトラプロロエチレン等の水蒸気の透過性の低いものが好ましい。

【0012】固相チップ3の外観を図3に示す。この図に示すように、固相チップ3は、固相部3aと、操作者が手で持つ部分である固相チップホルダー部3bとから成る。さらに固相部3aは、径大部と細径管部とから成り、細径管部は図1に示したように細径管となっている。固相部3aの径大部には半径方向に貫通孔3cが設けられており、その径大部の内部には貫通孔3cと細径管部の内部を連通する通路が設けられている。固相部3aは、吸湿等によってその活性が経時的に劣化する恐れがあるので、気密に保存することが必要である。そのために、固相部3aは固相チップ収納部2に収納されている。そして、固相チップホルダー部3bに設けられている

テーパー部3dとこれに密着する形状とされた固相チップ収納部2の開口部周辺とが密着することによって固相チップ収納部2は気密に保たれている。

【0013】検体希釈液5は、血液、血清、リンパ液、胃液、胃粘液、等の検体を希釈すると共に、後述の抗原抗体反応に好適なpHを確保する機能を有する。そのために検体希釈液としては通常、リン酸塩緩衝液、トリス緩衝液等のpH緩衝液が用いられる。シール6は検体希釈液収納部4の上面の開口部4a周辺と、固相チップ3の固相チップホルダー部3bの基端に接着され、検体希釈液収納部4の開口部4aを密閉すると共に、固相チップ3が未使用であることを保証している。ここでシール6の素材としては、水蒸気の散逸の少ないアルミラミネートのシートが用いられる。検体希釈液収納部4の開口部4aの周辺も固相チップホルダー部3bのテーパー部3dに密着する形状となっている。

【0014】つぎに、本発明の試薬カートリッジにおいて最も重要な部品である固相チップ3をさらに詳細に説明する。固相チップ3は、上述のように固相部3aと固相チップホルダー部3bとから構成されている。固相部3aには抗体が固定化されている。ここで抗体は、測定対象と特異的に結合し得る抗体であり、この抗体は固相部3aの少なくとも細径管部の内壁に固定化されている。この固定化は物理吸着法により行う。そのためには固相部3aの素材として、ポリスチレン、ポリプロピレン等の疎水性の樹脂を用いることが好ましい。固相部3aと固相チップホルダー部3bは別々に成型し、あとで連結しても良いし、一体成型でも良い。多数製造する場合、前者は、固相部3aだけをまとめて抗体の固定化を行うことができるので効率よく固定化を行うことができ

る。

【0015】固相部3aへ抗体を物理吸着させるには、抗体をpH7付近のPBS（リン酸塩／生理食塩水緩衝液）に溶解して1乃至100 μ g/mlの濃度とし、これに固相部3aを浸漬して1乃至24時間静置する。さらにその後いわゆるブロッキングを行う。ブロッキングは、上記の抗体溶液から取り出し、さらに液切りした固相部3aをブロッキング溶液に1時間乃至3日間程度浸漬することによって行う。ブロッキング溶液としては、0.2乃至2%の牛血清アルブミンのPBS（pH7付近）溶液を用いる。ブロッキング後の固相部3aは、液切り、真空乾燥を行った後、試薬カートリッジの固相部3aとして組み込む迄の間、密封下で4℃乃至室温で保存しておく。

【0016】次にこのように構成された試薬カートリッジを用いてpH変化誘因体を測定する手順について説明する。操作者はまずシール6を検体希釈液収納部4の上面および固相チップホルダー部3bの基端から剥離させ、検体を検体希釈液収納部4の中に注入し、検体希釈液5とよく混合する。

【0017】次に固相チップ3を固相チップ収納部2から取り出し、図4に示すように検体希釈液収納部4の中に挿入する。このとき固相チップ3のテーパー部3dが、検体希釈液収納部4の開口部4aに密着して嵌合する状態となる。この挿入時から、希釈された検体が毛細管現象によって固相チップ3の固相部3aの内部に自然吸引され、固相部3aの表面の抗体と測定対象との間の抗原抗体反応が進行する。本試薬カートリッジをこの状態で静置し、抗原抗体反応を所定時間行わせる。この間、テーパー部3dによって検体希釈液収納部4の気密性が保たれるので、本試薬カートリッジの転倒あるいは蒸発による検体の散逸を防ぐことができる。次に抗原抗体反応終了後の固相チップ3を固相チップ方式pH変化誘因体測定装置の測定セルに挿入して、検体濃度の測定を行う。

【0018】図5に特願平9-147444号に記載の方式のpH変化誘因体測定装置を示す。この装置による測定を説明すると、まず図5に示しているように、測定セル11に固相チップ3を挿入する。次にこの状態で基質溶液を入口12から送液し、固相部3a内部の洗浄を行う。このとき基質溶液は矢印で示すように固相チップ3の固相部3aの内部を通り、貫通孔3cを經由して基質溶液オーバーフロー部13に至り、廃液口14から排出される。所定時間基質溶液で洗浄した後、その送液を停止する。このため固相部3a内部の基質溶液が、そこに吸着されたpH変化誘因体の作用によって分解され、pHが変化する。その後、固相チップ3内の基質溶液を測定用pH電極15のある場所まで逆流させてそのpHを測定する。一方、未反応の基質溶液のpHは参照用pH電極16によって測定する。両者の差 Δ pHをpH変化誘因

体の濃度の指標とする。

【0019】以上の説明において、例えば測定対象をヘリコバクターピロリ由来ウレアーゼとすれば、固相部3aに固定化される抗体とは、ヘリコバクターピロリ由来ウレアーゼに対するモノクローナル抗体である。しかし、本発明はこれに限定されず、固相部3aに固定化される受容体は測定対象と特異的に結合し、測定対象は基質溶液のpHを変化させるものであれば良い。

【0020】

【発明の効果】請求項1の発明によれば、固相チップ方式のpH変化誘因体測定において、操作者は検体の希釈から抗原抗体反応までの全操作を容易にかつ迅速に行うことができる。

【0021】請求項2の発明によれば、固相チップの固相部を検体希釈液に浸漬した状態として検体希釈液収納部を容易に密封することができ、測定対象と受容体の結合反応時に、検体希釈液収納部の転倒あるいは蒸発による検体の散逸を容易に防止することができる。

【0022】請求項3の発明によれば、検体希釈液収納部の開封を容易に行うことができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の実施の形態の試薬カートリッジの縦断面図。

【図2】本発明の実施の形態の試薬カートリッジの外観を示す斜視図。

【図3】本発明の実施の形態の試薬カートリッジにおける固相チップ3の外観を示す斜視図。

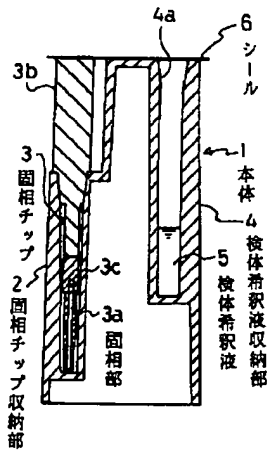
【図4】本発明の実施の形態の試薬カートリッジの使用状態を示す図。

【図5】本発明の実施の形態の試薬カートリッジにおける固相チップ3を用いて行ったpH誘因体測定を説明するための図。

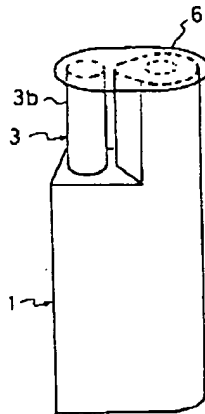
【符号の説明】

- 1 本体
- 2 固相チップ収納部
- 3 固相チップ
- 4 検体希釈液収納部
- 5 検体希釈液
- 6 シール
- 3a 固相部
- 3b 固相チップホルダー部

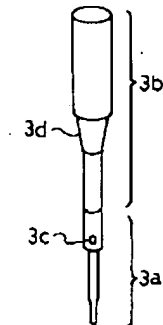
【図1】



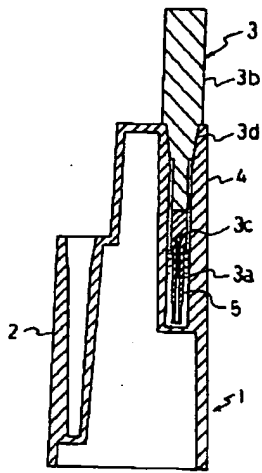
【図2】



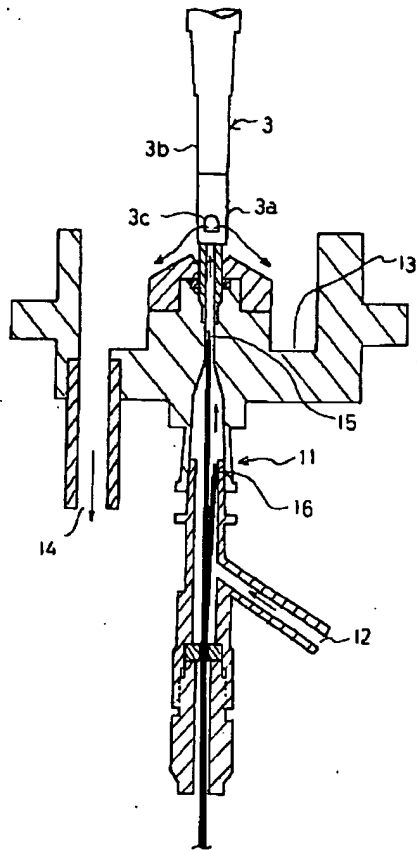
【図3】



【図4】



【図5】



フロントページの続き

(72)発明者 寺澤 治俊
東京都新宿区西落合1丁目31番4号 日本
光電工業株式会社内